

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION
(PCT Rule 61.2)

Date of mailing:

27 July 2000 (27.07.00)

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

International application No.:

PCT/EP00/00306

Applicant's or agent's file reference:

0480/001211

International filing date:

15 January 2000 (15.01.00)

Priority date:

22 January 1999 (22.01.99)

Applicant:

THYES, Marco et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

26 May 2000 (26.05.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

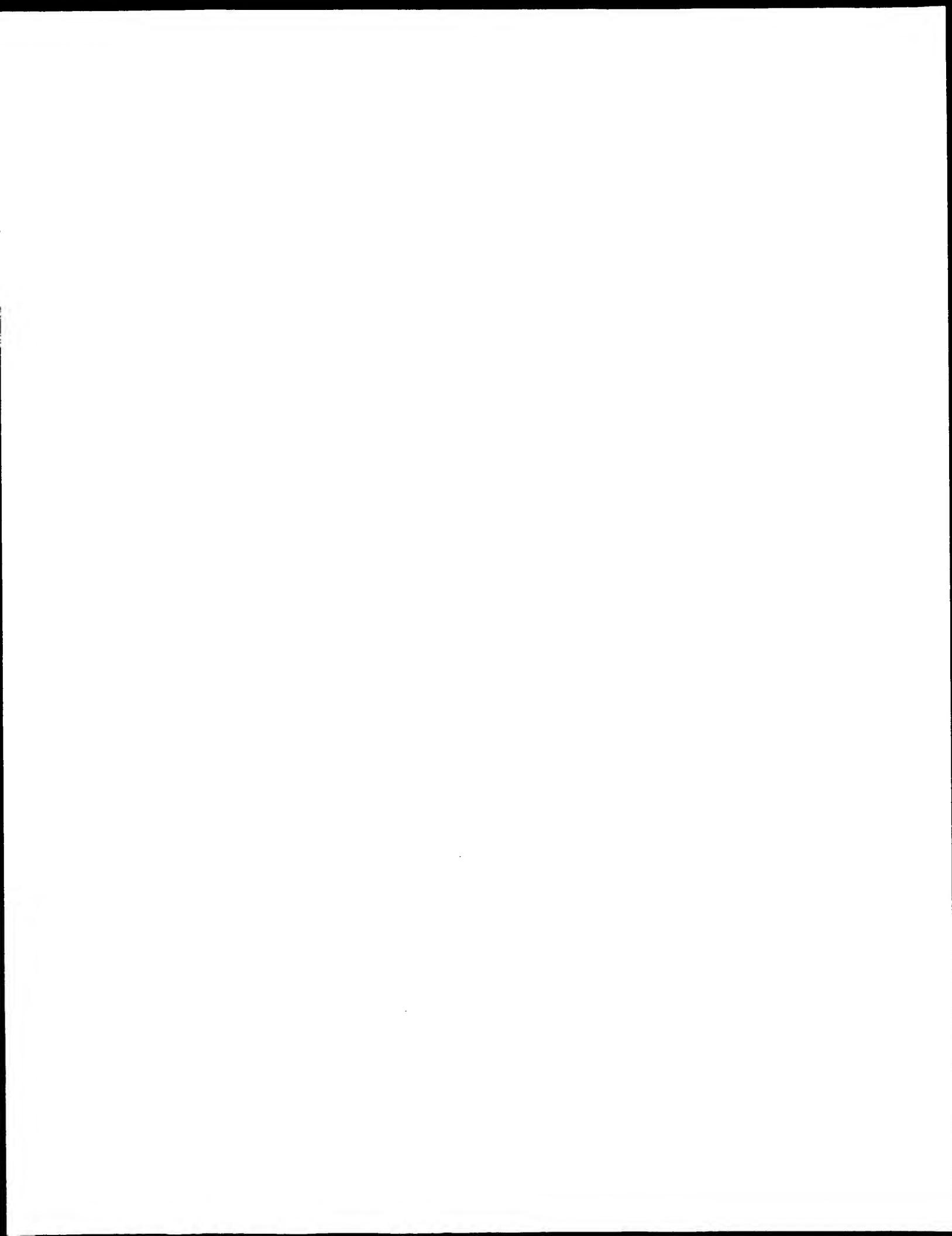
made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra
Telephone No.: (41-22) 338.83.38



**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0480/001211	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des Internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/00306	internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/01/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 22/01/1999
Anmelder		
KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

Dieser Internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser Internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die Internationale Recherche auf der Grundlage der Internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - Die Internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der Internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der Internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die Internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
 - in der Internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - zusammen mit der Internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der Internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

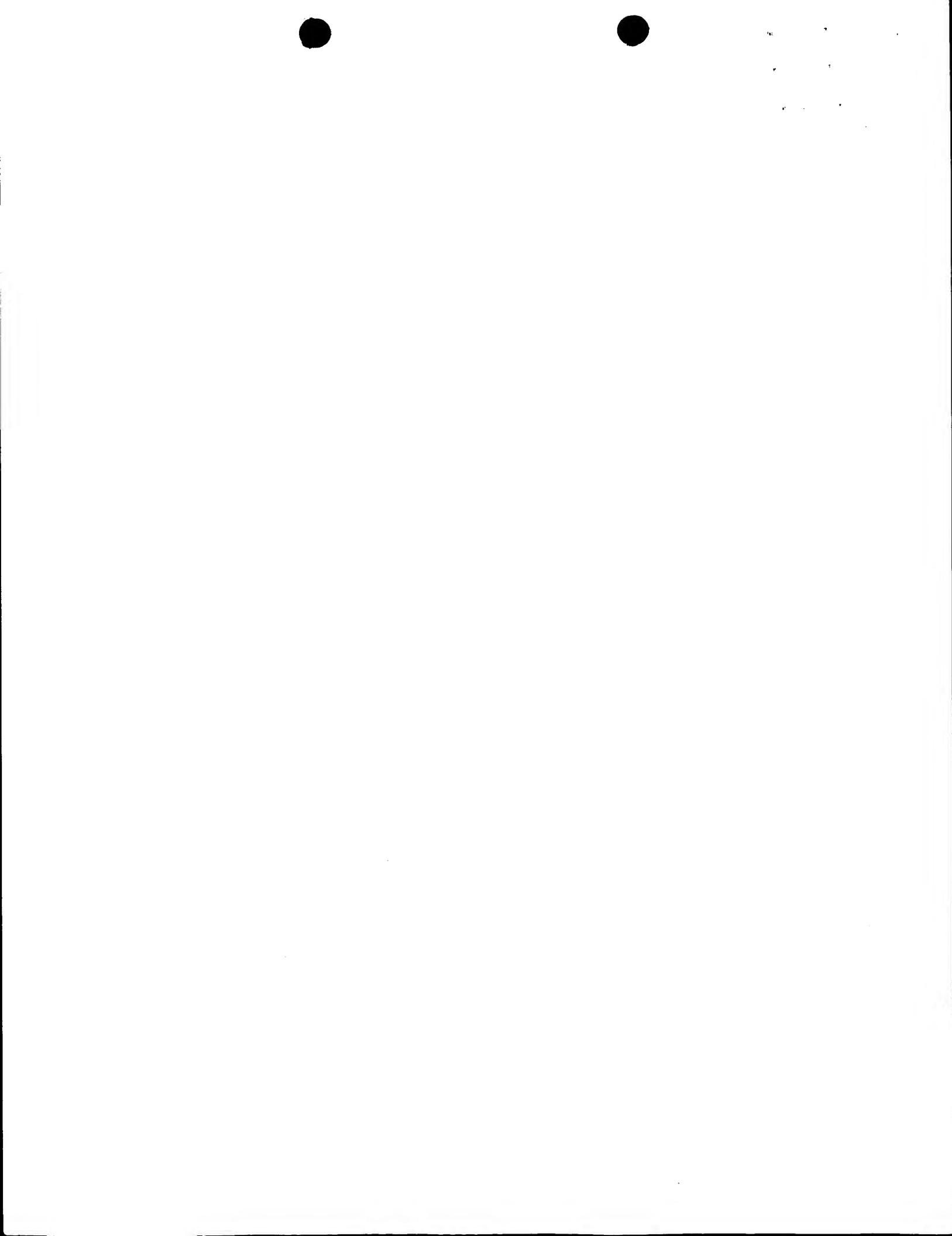
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses Internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —

- wie vom Anmelder vorgeschlagen
- weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

 keine der Abb.



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: als Aktenzeichen
PCT/EP 00/00306

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C227/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 22 61 462 B (GÖDECKE AG, BERLIN) 25. April 1974 (1974-04-25) Spalte 3 -Spalte 4; Beispiel 1 ----	1
A	GB 1 226 318 A (NOVACK R M) 24. März 1971 (1971-03-24) Beispiele 1-9 ----	1
A	DE 17 68 704 B (GÖDECKE AG, BERLIN) 11. November 1971 (1971-11-11) Spalte 3 -Spalte 4; Beispiel 1 -----	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :	
A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)	*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	*&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichte
14. April 2000	27/04/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Bader, K
--	---

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internes Aktenzeichen

PCT/EP 00/00306

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
DE 2261462	B	25-04-1974	KEINE			
GB 1226318	A	24-03-1971	BE	740072 A		10-04-1970
			CH	514545 A		31-10-1971
			CH	520655 A		31-03-1972
			DK	259675 A		15-09-1975
			DK	141963 B		28-07-1980
			ES	372773 A		16-11-1971
			ES	397794 A		16-05-1974
			FR	2039228 A		15-01-1971
			JP	49048426 B		21-12-1974
			NL	6915970 A		20-10-1970
			NL	7306937 A, B		25-07-1973
			NO	128654 B		27-12-1973
			NO	128655 B		27-12-1973
			SE	375764 B		28-04-1975
			SE	365793 B		01-04-1974
			US	3679732 A		25-07-1972
DE 1768704	B	11-11-1971	BE	732713 A		10-11-1969
			CA	935160 A		09-10-1973
			CH	520654 A		31-03-1972
			DK	360375 A, B,		08-08-1975
			FR	2008082 A		16-01-1970
			GB	1216152 A		16-12-1970
			JP	50011907 B		07-05-1975
			NL	6907094 A		11-11-1969
			NO	127004 B		24-04-1973
			SE	360070 B		17-09-1973

Verfahren zur Reduktion des 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester-Gehalts in Lösungen von 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester

5

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reduktion des Gehalts an 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester (2) in 2-Dimethyl-10 amino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester (1), der ein Ausgangsprodukt zur Herstellung des Analgetikums Tilidin ist. Tilidin ist das trans-Isomere von 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester und ist als Tilidin-Hydrochlorid-Hemihydrat im Handel.

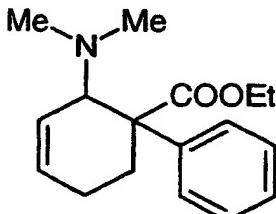
15

2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester entsteht als cis/trans-Isomerengemisch bei der Umsetzung von Atropasäureethylester mit 1-Dimethylaminobutadien. In DE 1.923.620 wird ein Verfahren zur Herstellung von 2-Dimethyl-20 amino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester beschrieben, bei dem es nicht notwendig ist, das 1-Dimethylaminobutadien in isolierter Form zur Reaktion mit Atropasäureethylester einzusetzen, vielmehr verläuft das Verfahren so, daß Crotonaldehyd in Gegenwart von Kaliumcarbonat als wasserbindendem Mittel sowie 25 katalytischen Mengen eines Chinons in einem inerten Lösungsmittel bei 3 bis 5°C mit Dimethylamin umgesetzt wird und das so erhaltene Reaktionsprodukt mit Atropasäureethylester zu 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester (cis/trans-Isomerengemisch) umgesetzt wird.

30

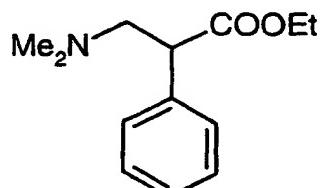
Die Synthese ist begleitet von der Bildung einer Nebenkomponente, dem 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester.

35



(1)

40



(2)

45

3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester entsteht in dem Reaktionsgemisch formal durch die Addition von Dimethylamin an Atropasäureethylester, wobei Dimethylamin z.B. als Folge der Polykondensation von 1-Dimethylaminobutadien oder als Folge von 5 Kondensationsprozessen zwischen 1-Dimethylaminobutadien und überschüssigem Crotonaldehyd freigesetzt wird.

Das Ausmaß der Bildung von 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester ist abhängig vom molaren Verhältnis der umgesetzten 10 Mengen an Atropasäureethylester und Dimethylamin und wird darüber hinaus durch die Art des eingesetzten Lösungsmittels beeinflußt [Ann. Chem. 728, 64 (1969)]. Die Anwesenheit von Kaliumcarbonat während der Reaktion scheint die Bildung von 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester zu hemmen.

15 Der 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester wird auf dem bekannten Weg (DE 1.923.620) zur Isolierung und Reinigung des 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylesters (cis/trans-Isomerengemisch) nicht entfernt. Bei der zur Isolierung des Tilidins (trans-Isomeres) durchzuführenden Isomeren-trennung in bekannter Weise (DE 1.923.620, GB 1.226.318), z.B. durch selektive Komplexbildung mit Zink-Ionen oder selektive Salzbildung mit Oxalsäure, findet sogar eine Anreicherung der Verunreinigung relativ zum Wirkstoff statt (DE 1.923.620), mit 20 der Folge, daß zum Erreichen des Spezifikationswerts von maximal 0,10 % 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester im Tilidin-Hydrochlorid-Hemihydrat die Abtrennung z.B. durch Umkristallisation des Tilidin-Salzes vorgenommen werden muß.

30 Zwar wird in DE 1.923.620 angegeben, daß es bei der Herstellung von 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester nach dem oben beschriebenen Verfahren prinzipiell möglich ist, einen 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester-Gehalt von etwa 0,1 % zu erreichen. Jedoch zeigt sich in der Praxis, daß 35 der Gehalt bei 0,3 bis 2 % liegt.

Es bestand demnach ein Bedarf an einem einfachen, kostengünstigen Verfahren zur Reduktion des 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester-Gehalts in einem frühen Stadium der Tilidin-Herstellung.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Reduktion des Gehalts an 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester in einer hiermit verunreinigten Lösung von 2-Dimethylamino-1-phenyl-45 3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, welches darin besteht, daß man diese Lösung mit 0,5 bis 2,0 Äquivalenten einer Carbonsäure pro Mol

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

REC'D 26 APR 2001

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

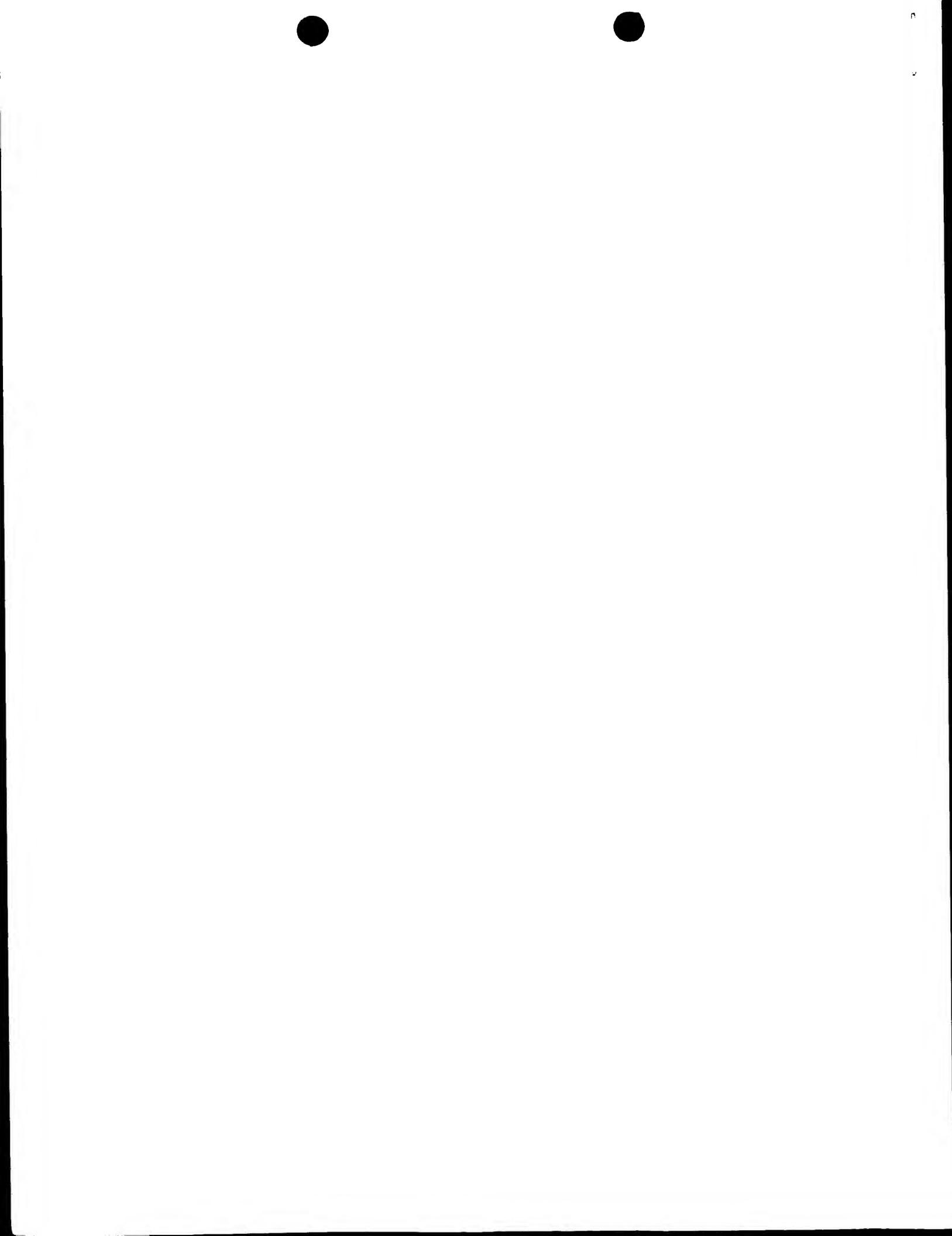
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Annehmers oder Anwalts 0480/001211	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/00306	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 15/01/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 22/01/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07C227/40		
Annehmer KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Annehmer gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.</p> <p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung
--

Datum der Einreichung des Antrags 26/05/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 23.04.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Cooper, S Tel. Nr. +49 89 2399 8323





INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/00306

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-4 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1 eingegangen am 24/01/2001 mit Schreiben vom 18/01/2001

- 2. Hinsichtlich der Sprache:** Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

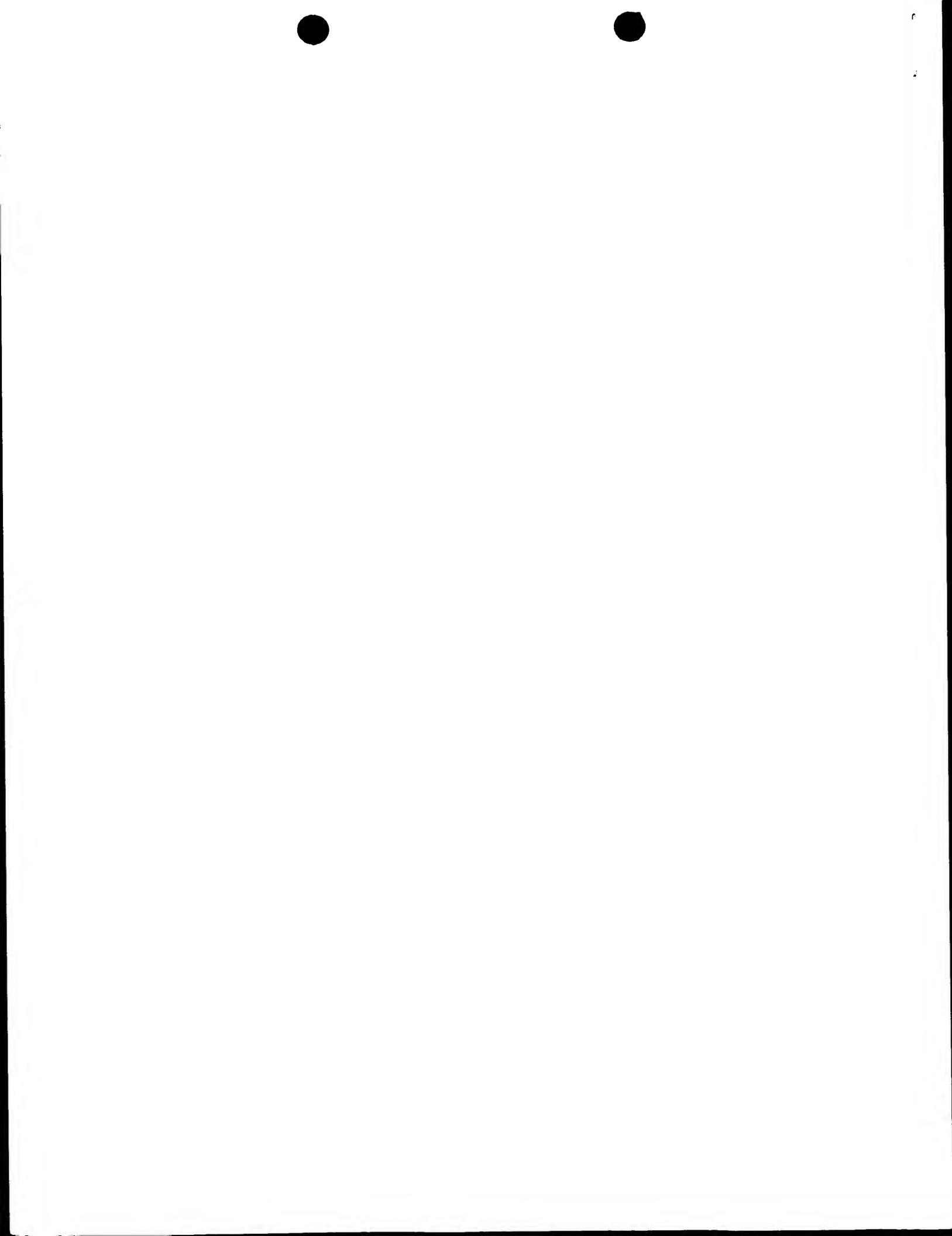
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
 - Ansprüche, Nr.:
 - Zeichnungen, Blatt:



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/00306

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**



Zu V.

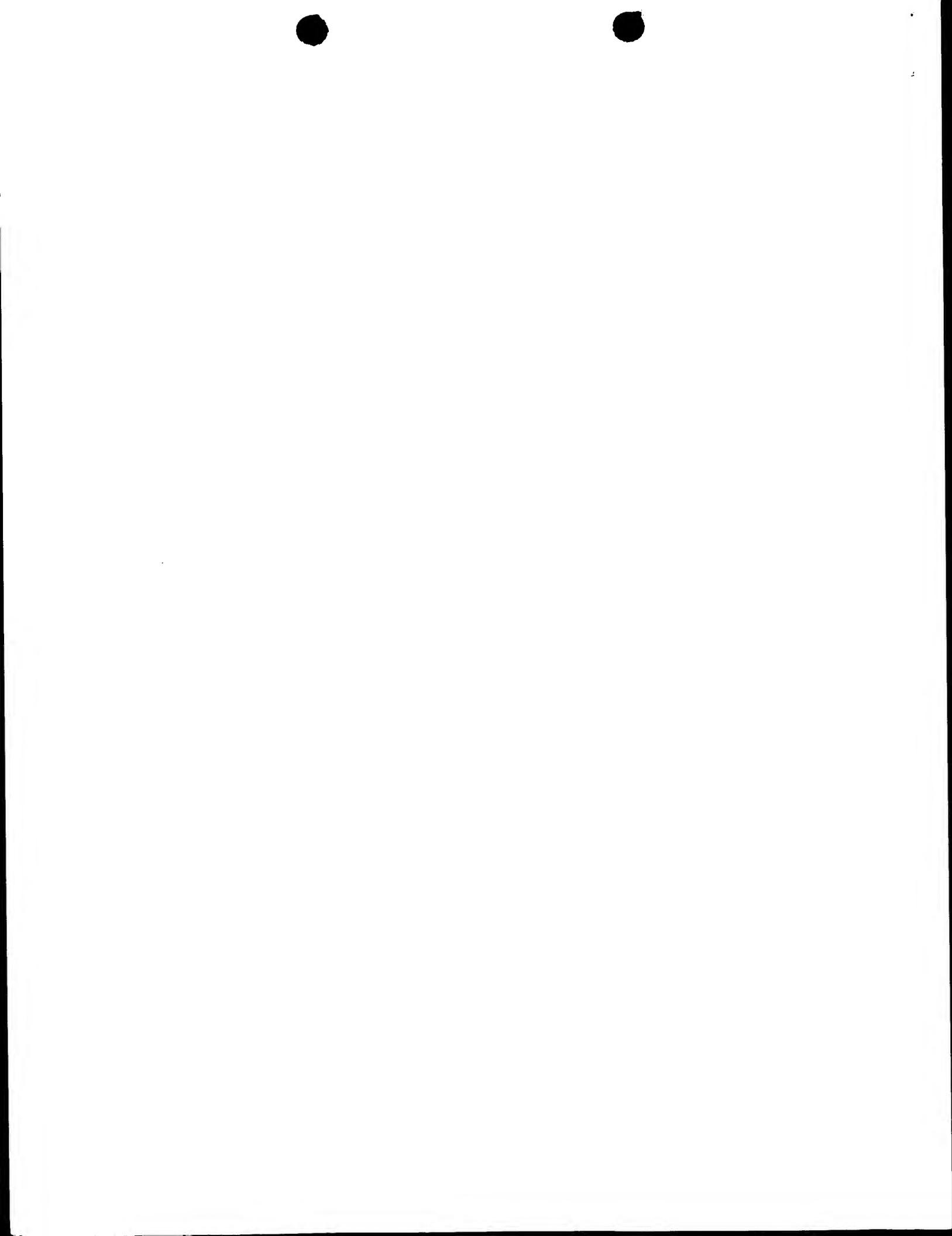
D1 = GB-A-1 226 318

- 1). Die vorliegende Anmeldung betrifft ein Verfahren zur Entfernung von 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester, (2), aus einer Lösung von 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester, (1), durch Erhitzen der Mischung mit einer Carbonsäure in einer mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel.
- 2). In D1 wird ebenfalls eine Mischung aus (1) und (2) in der Anwesenheit einer Carbonsäure erhitzt und zwar unter den im vorliegenden Anspruch 1 angegebenen Bedingungen (siehe Beispiel 1A), allerdings werden nur C1-6 Alkohole als Lösungsmittel präzisiert. Da diese mit Wasser mischbar sind, ist das vorliegende Verfahren neu.
- 3). Im Hinblick auf D1 wird das durch die vorliegende Anmeldung zu lösende Problem darin gesehen, eine bessere Reduktion des Gehalts von (2) in (1) zu erzielen. Die Anmelderin hat offenbar versucht, dies zum Ausdruck zu bringen, in dem sie in Anspruch 1 präzisiert hat, daß der (End)gehalt an (2) unter 0,10% liegt.
- 4). Den Gehalt an einer Verunreinigung möglichst zu reduzieren ist eine naheliegende Maßnahme, die nicht auf einer erforderlichen Tätigkeit beruht. Um als erforderlich anerkannt zu werden muß der vorliegende Anspruch 1 vielmehr die konkreten Maßnahmen präzisieren, die zu einer gegenüber D1 verbesserten Entfernung von (2) aus (1) führen.
- 5). Das einzige Merkmal, das hierzu in Frage kommt, ist das Lösungsmittel, das mit Wasser nicht mischbar sein soll. Die Anmelderin hat jedoch nicht glaubhaft gemacht, das unter sonst gleichen Bedingungen, allein das Lösungsmittel zu einem verbesserten Effekt führt, und auch nicht, daß dieser Effekt für alle solche Lösungsmittel gilt. Der Gegenstand vom vorliegenden Anspruch wird daher als nicht erforderlich angesehen. Die Anmelderin ist hier beweispflichtig, weil sie im Rahmen von D1 arbeitet: das Lösungsmittel ist nicht auf Alkohole beschränkt in D1 (siehe Anspruch 1) und der Gehalt an (2) wird unter 0,25% reduziert (Beispiel 1A).
- 6). Auf S.3, letzter Absatz der Anmeldung hat die Anmelderin darauf hingewiesen, daß bei ihrem Verfahren keine Isomerisierung von trans-(1) zu cis-(1) stattfindet, dies in Gegensatz zu DE-A-1 951 587, wo in Essigsäure (mit Wasser mischbar)



gearbeitet wird. Im Verfahren gemäß Beispiel 1(a) von D1, wo in n-Butanol (mischbar mit Wasser) gearbeitet wird, wird jedoch (1) mit weniger als 0,1% cis-Isomer erhalten. Die fehlende trans/cis Isomerisierung ist daher kein Vorteil, der generell nur mit mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln verbunden ist, und keine Indiz einer erfinderischen Tätigkeit.

- 7). In ihrem Schreiben vom 18/01/01 hat die Anmelderin argumentiert, ihr Verfahren sei erfinderisch, weil der Einsatz von mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln die Entfernung von wasserlöslichen Salzen und Säuren durch Waschen mit Wasser und Phasentrennung ermögliche. Solche Reinigungen sind jedoch Routine in der organischen Chemie und bedürfen ebenfalls keiner erfinderischen Tätigkeit.



09/889363
Translation
500

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

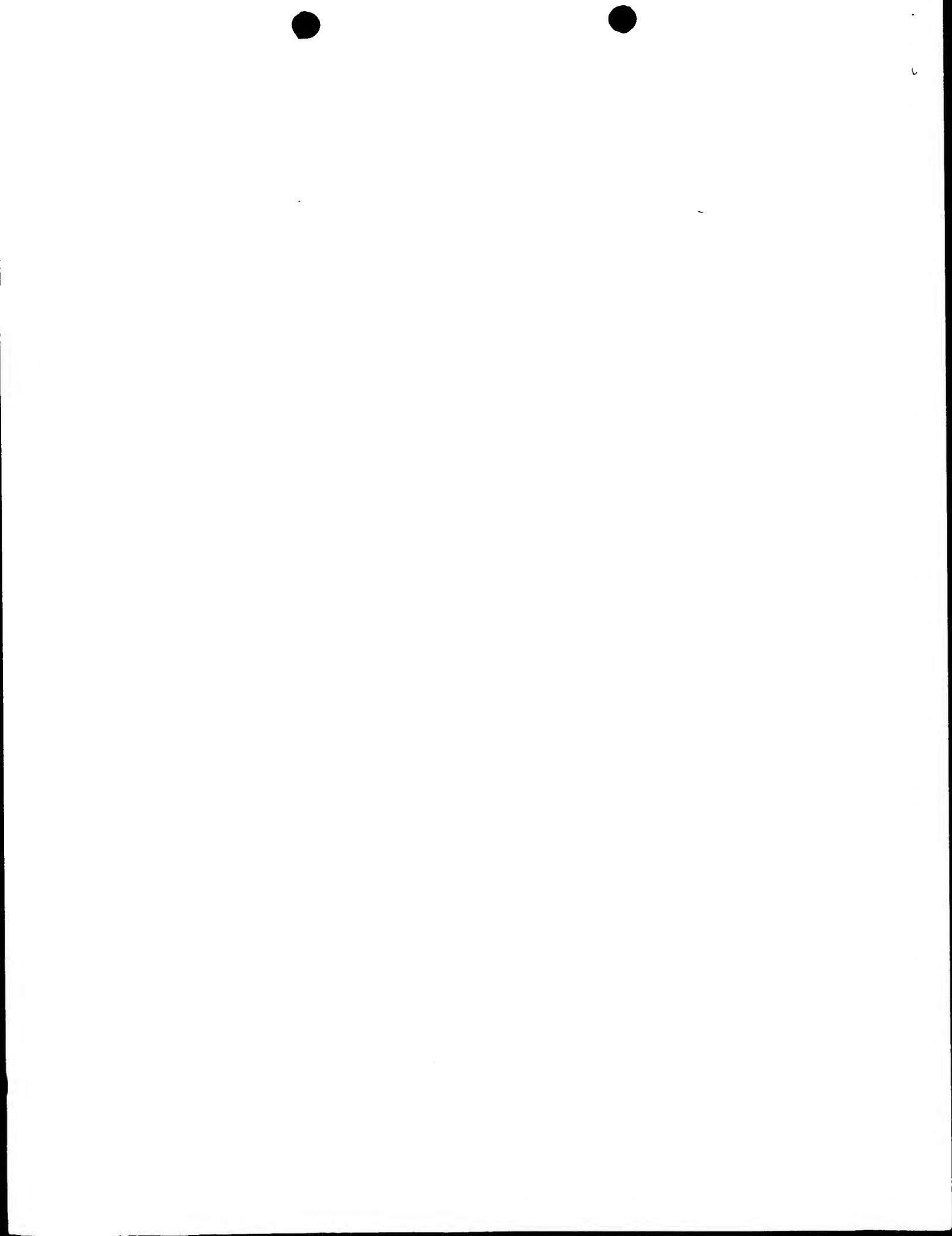
(PCT Article 36 and Rule 70)

10

Applicant's or agent's file reference 0480/001211	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP00/00306	International filing date (day/month/year) 15 January 2000 (15.01.00)	Priority date (day/month/year) 22 January 1999 (22.01.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 227/40		
Applicant KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.
<input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>1</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report
II <input type="checkbox"/> Priority
III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26 May 2000 (26.05.00)	Date of completion of this report 23 April 2001 (23.04.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/00306

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

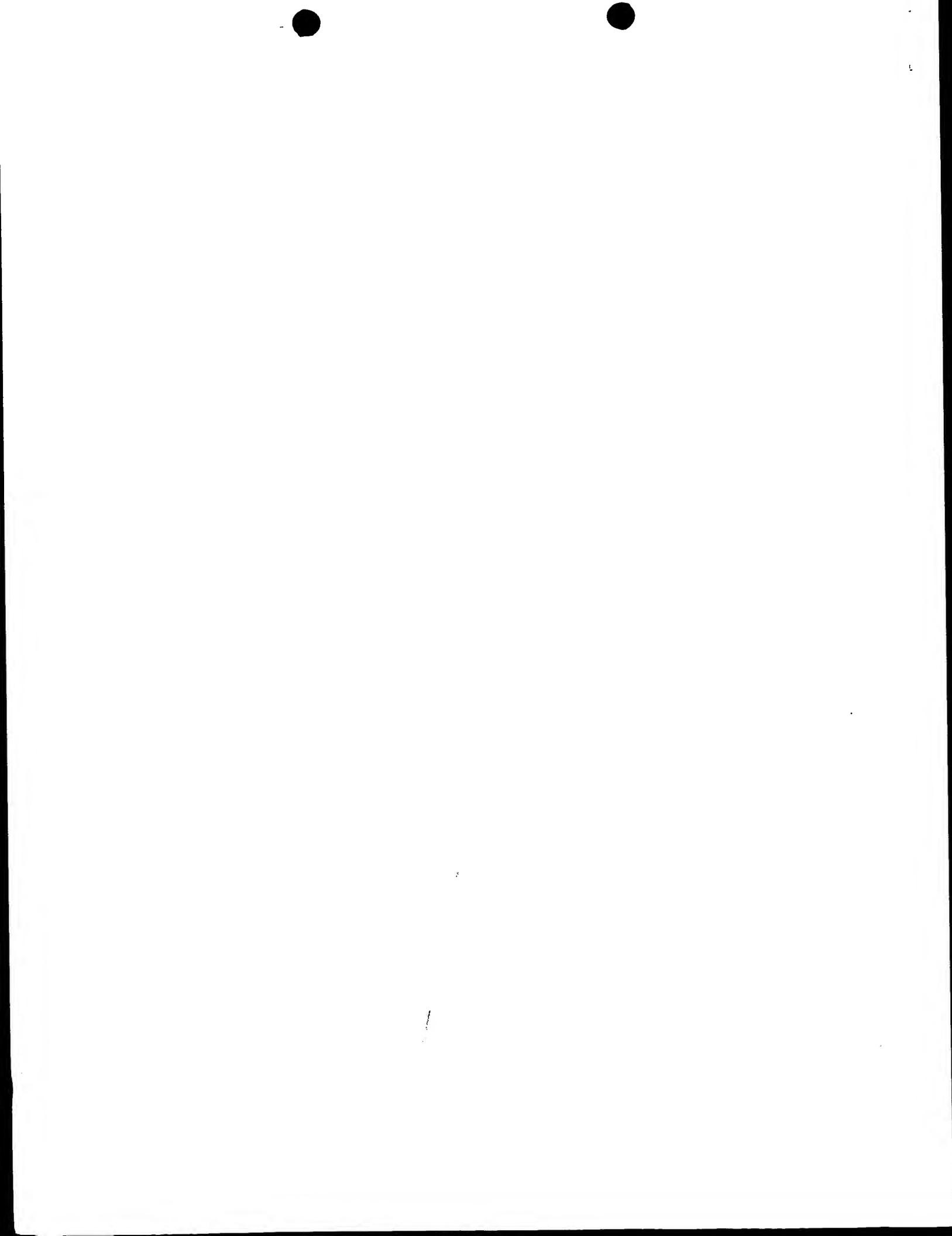
- the international application as originally filed.
- the description, pages 1-4, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1, filed with the letter of 24/01/01,
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages _____
 the claims, Nos. _____
 the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/00306

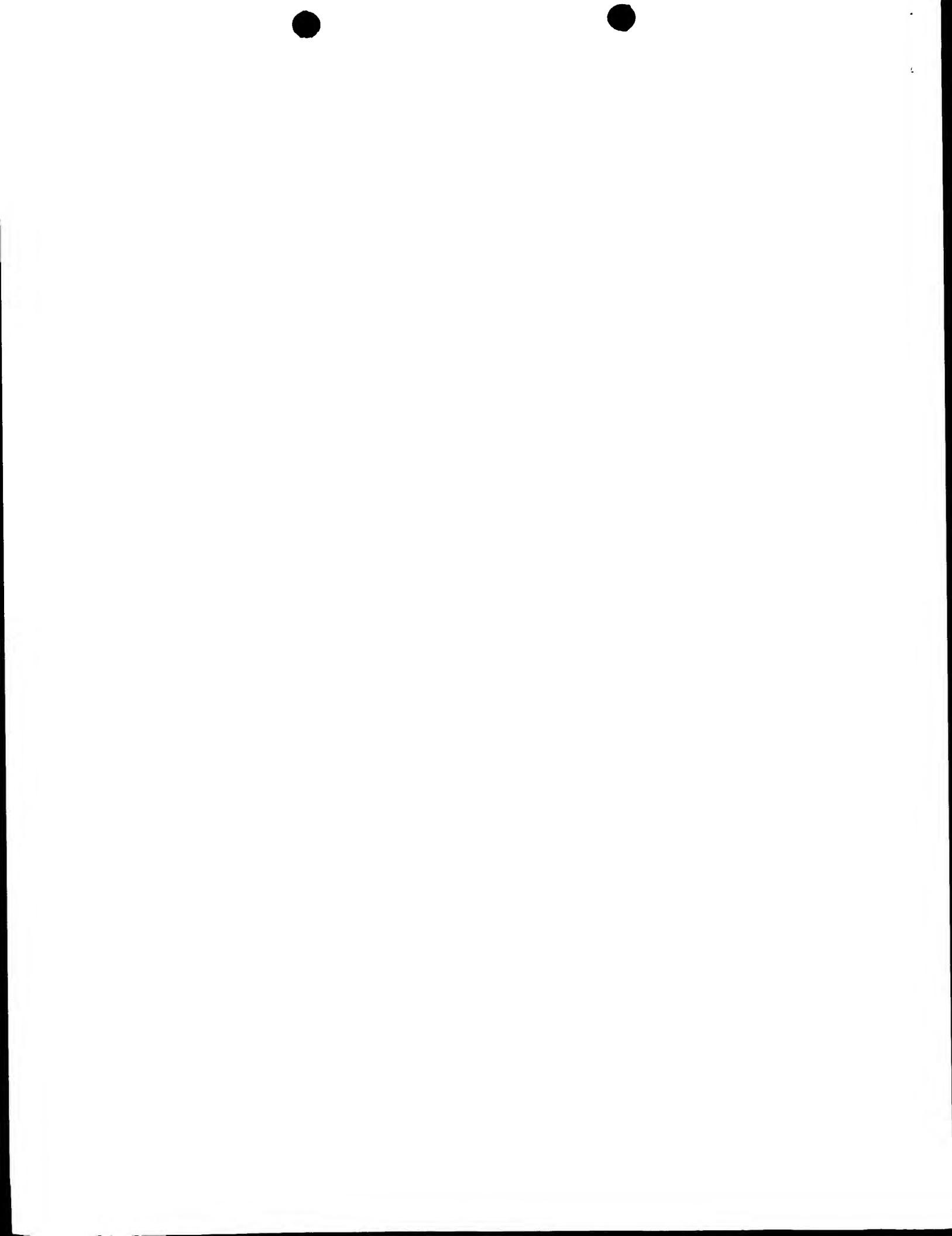
V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1	YES
	Claims		NO

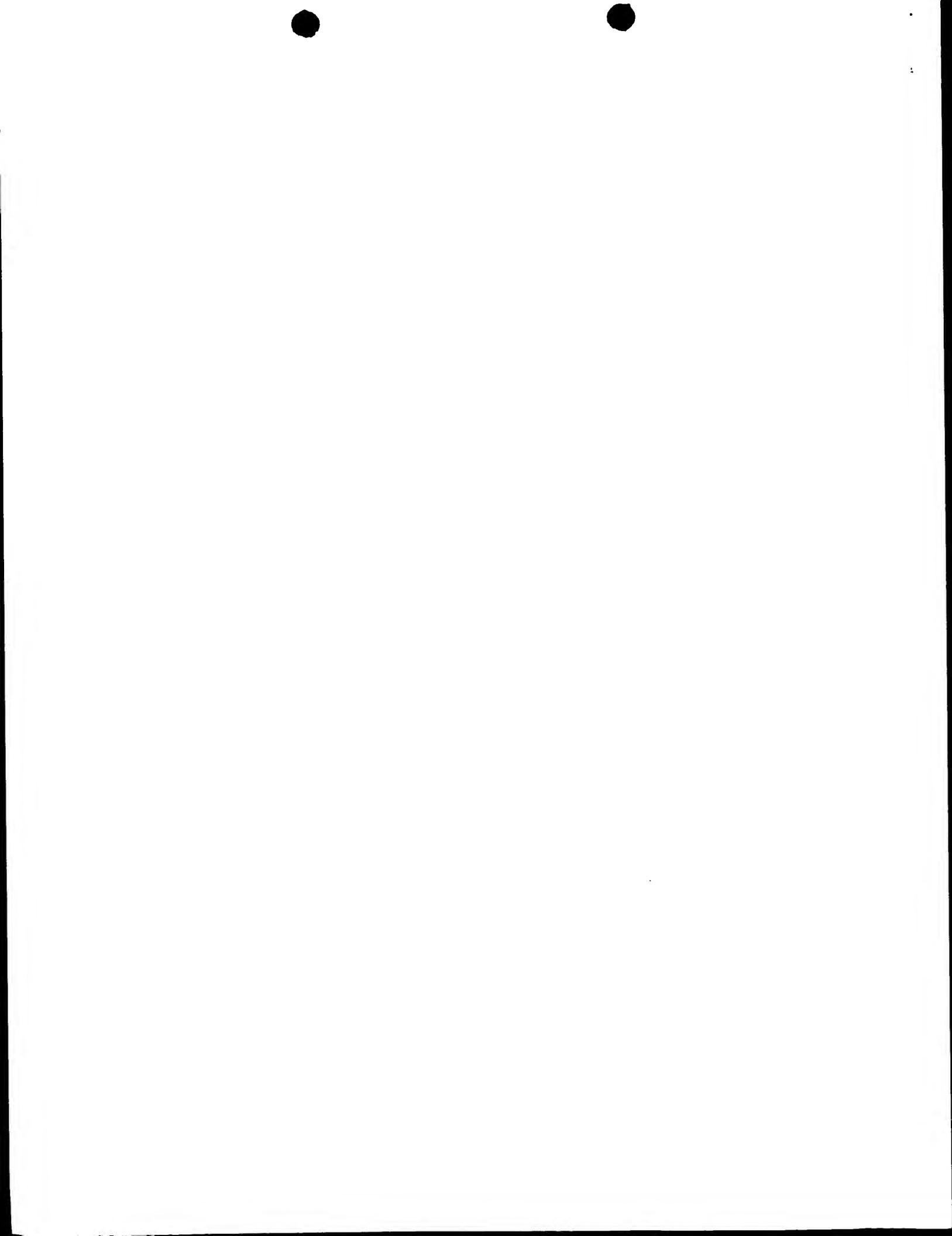
2. Citations and explanations

D1 = GB-A-1 226 218

- 1.) The present application relates to a method for removing 3-dimethylamino-2-phenylpropionic acid ethyl ester (2) from a solution of 2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylic acid ethyl ester (1) by heating the mixture with a carboxylic acid in a solvent non-miscible with water.
- 2.) D1 likewise describes a mixture of (1) and (2) being heated in the presence of a carboxylic acid, under the conditions given in present Claim 1 (see Example 1A), although only C1-C6 alcohols are specified as solvents. Since these are miscible with water the present method is novel.
- 3.) In light of D1 the present application is understood to solve the problem of achieving an improved reduction in the content of (2) in (1). The applicant appears to have attempted to express this by specifying in Claim 1 that the (final) content of (2) must be less than 0.10%.



- 4.) Reducing an impurity content as much as possible is an obvious measure, which does not involve an inventive step. To be recognized as inventive, present Claim 1 would have to specify concrete measures which lead to a removal of (2) from (1) which is an improvement over D1.
- 5.) The only feature which might fulfil this requirement is the solvent, which has to be non-miscible with water. However, the applicant did not demonstrate in a credible manner that under otherwise identical conditions the solvent alone results in an improved effect or that this effect is obtained with all such solvents. The subject matter of the present claims is therefore not considered inventive. The burden of proof in this case lies with the applicant since he is operating within the framework of D1: in D1 the solvent is not restricted to alcohols (see Claim 1) and the content of (2) is reduced to below 0.25% (Example 1A).
- 6.) On page 3, last paragraph, of the application the applicant has pointed out that the method as per the application does not involve an isomerization of trans-(1) to cis-(1). This is in contrast with DE-A-19 51 587, in which processes are carried out in acetic acid (miscible with water). However, according to the method described in Example 1(a) of D1, which works with n-butanol (miscible with water), the (1) obtained contains less than 0.1 % cis isomer. The lack of trans/cis isomerization is therefore not an advantage which is generally related exclusively to solvents non-miscible with water and is not evidence of an inventive step.

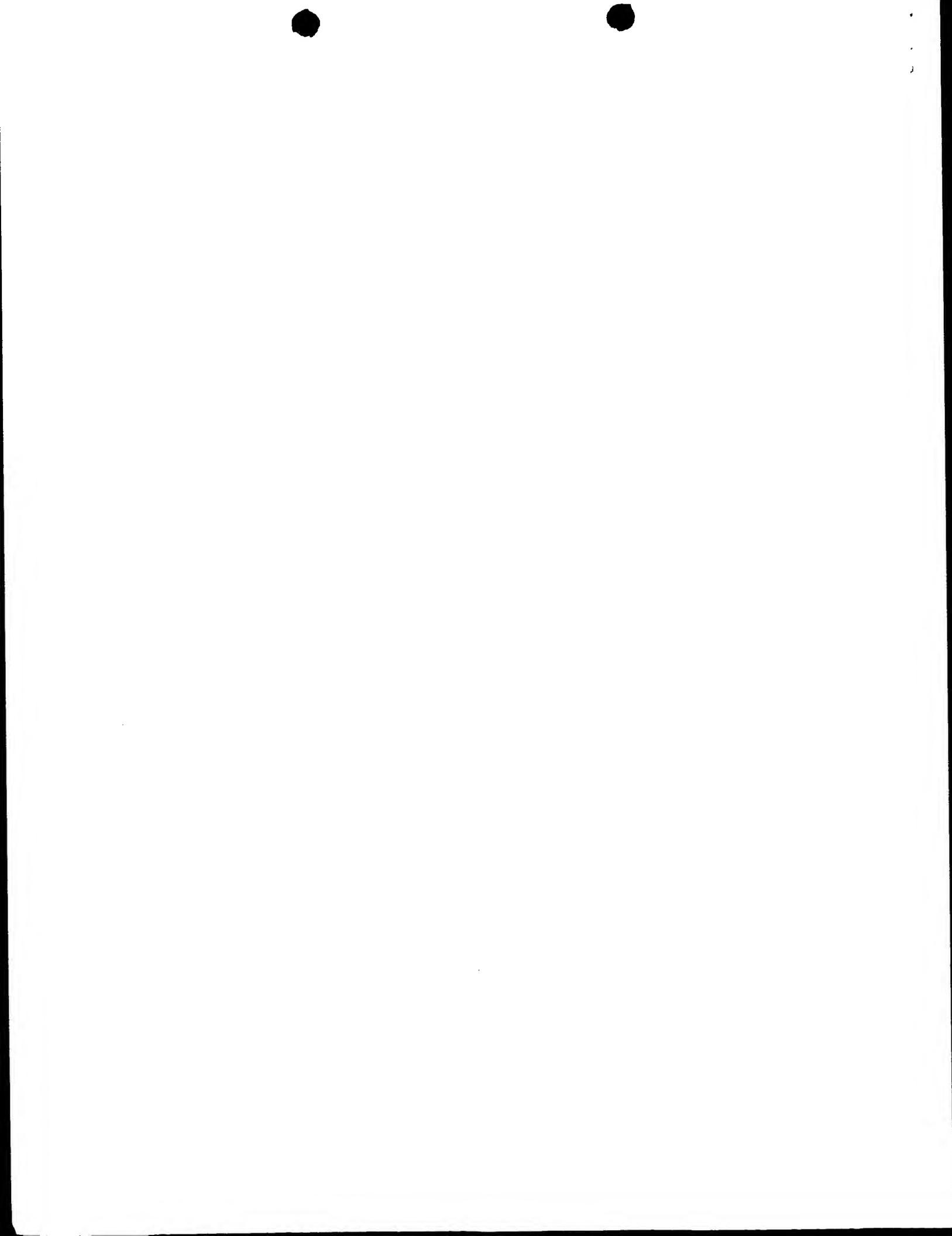


INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/00306

- 7.) In the letter of 18 January 2001, the applicant argued that his method was inventive because the use of solvents non-miscible with water permitted the removal of water-soluble salts and acids by washing with water and phase separation. Such purification steps are, however, routine in organic chemistry and therefore likewise fail to involve an inventive step.



2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester versetzt und dieses Gemisch bei einer Temperatur von 50°C bis 100°C röhrt.

- 5 Als mit Wasser nicht mischbare Lösungsmittel eignen sich aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Toluol, cyclische oder nicht cyclische aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan, oder aliphatische Ether, wie Diisopropylether. Als Carbonsäure eignen sich aromatische und aliphatische Carbonsäuren, wie Ameisensäure
- 10 und vorzugsweise Essigsäure. Die Säure wird in einer Menge von 0,5 bis 2,0 Äquivalenten, vorzugsweise 0,75 bis 1,25 Äquivalenten, pro Mol 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester eingesetzt.
- 15 Das so erhaltene Gemisch wird bei einer Temperatur von 50°C bis 100°C, vorzugsweise 70°C bis 90°C, bis zum Erreichen eines für den weiteren Herstellungsprozeß tolerierbaren Gehalts an 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester, in der Regel etwa 0,5 bis 2 Stunden lang, gerührt.
- 20 Nach Ende der Reaktion wird der 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester in üblicher Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert. So kann zur Isolierung und Reinigung des Esters das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und alkalisch
- 25 gemacht werden. Anschließend kann die wäßrige Phase abgetrennt, die organische Phase gegebenenfalls mit Natriumdisulfitlösung gewaschen und eingeengt werden.
- Auf diese Weise wird ein 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester erhalten, der einen 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester-Gehalt unter 0,10 % aufweist.

Bei der Reinigung wird vorzugsweise das bei der Synthese des 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylesters primär anfallende cis/trans-Isomerengemisch verwendet. Eine cis/trans-Isomerisierung des 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylesters wird bei der Entfernung des 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylesters nach dem neuen Verfahren praktisch nicht beobachtet. Dies steht im Gegensatz zu der beim Erhitzen des 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylesters in Eisessig oder wäßriger Essigsäure beobachteten Einstellung eines Isomerengleichgewichts (DE 1.951.587). Da bei dem neuen Reinigungsverfahren praktisch keine cis/trans-Isomerisierung auftritt, kann es insbesondere auch auf Tilidin selbst, also auf das trans-Isomere des 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylesters, angewendet werden. Selbstverständlich kann der 2-Dimethyl-

amino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester für die Reinigung aber auch in der cis-Form vorliegen.

Das erfindungsgemäße Verfahren beruht formal auf der Eliminierung von Dimethylamin aus dem 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester. Der durch die Eliminierung gebildete Atropasäureethylester stört im weiteren Verarbeitungsprozeß nicht, kann jedoch leicht durch Extraktion der 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester-Lösung mit Säure und Waschen des Säureextrakts mit einem organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel entfernt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren bietet somit den Vorteil, bei der Tilidin-Herstellung den Gehalt an 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester auf einfache, schnelle und kostengünstige Weise in einem frühen Aufarbeitungsstadium so stark zu reduzieren, daß er sich im fertigen Produkt nicht mehr störend auswirkt.

20 Beispiel

13,7 g (0,05 Mol) 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester (cis/trans-Isomerengemisch) [Gehalt an 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester (HPLC): 1 %], ge-
25 löst in 40 ml Cyclohexan, wurden mit 3,0 g (0,05 Mol) Essigsäure 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 30 ml Wasser zugesetzt. Das zweiphasige Gemisch wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht. Anschließend wurde die Wasserphase abgetrennt. Die organische Phase wurde mit 30 ml Wasser gewaschen und ein-
30 geengt. Es wurden 13,4 g (98 %) 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester-Isomerengemisch unveränderter Zusammensetzung bezüglich des cis/trans-Verhältnisses mit einem Gehalt an 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester von 0,05 % (HPLC) erhalten.

35

40

45

Patentanspruch

Verfahren zur Reduktion des Gehalts an 3-Dimethylamino-2-phenyl-
5 propionsäureethylester in einer hiermit verunreinigten Lösung von
2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester in
einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, dadurch gekenn-
zeichnet, daß man diese Lösung mit 0,5 bis 2,0 Äquivalenten einer
Carbonsäure pro Mol 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-
10 carbonsäureethylester versetzt und dieses Gemisch bei einer
Temperatur von 50°C bis 100°C röhrt.

15

20

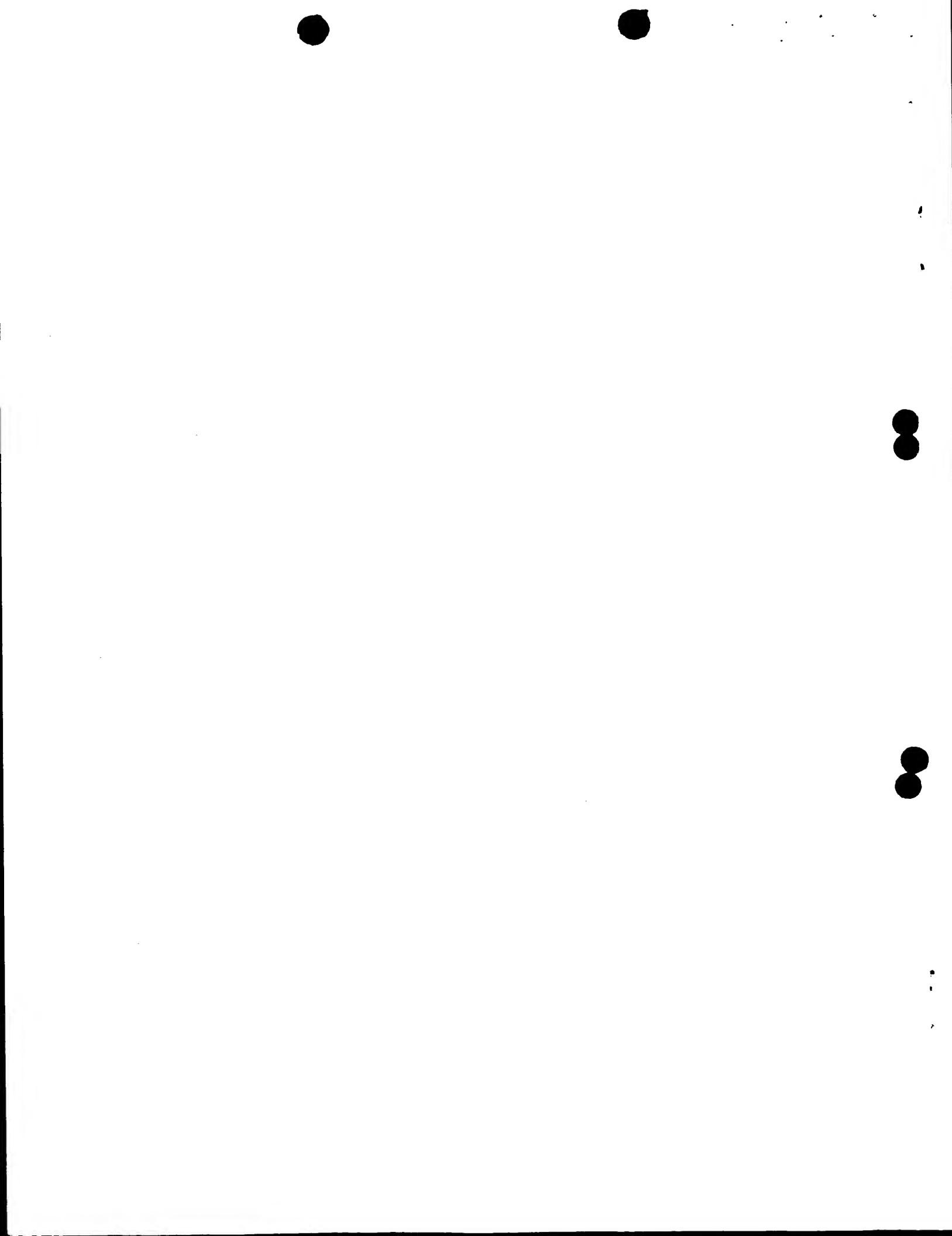
25

30

35

40

45



Patentanspruch

Verfahren zur Reduktion des Gehalts an 3-Dimethylamino-2-phenyl-
5 propionsäureethylester in einer hiermit verunreinigten Lösung von
2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carbonsäureethylester in
einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, dadurch gekenn-
zeichnet, daß man diese Lösung mit 0,5 bis 2,0 Äquivalenten einer
10 Carbonsäure pro Mol 2-Dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-
carbonsäureethylester versetzt und dieses Gemisch bei einer
Temperatur von 50°C bis 100°C röhrt, dadurch gekennzeichnet, daß
der 3-Dimethylamino-2-phenylpropionsäureethylester-Gehalt unter
0,10 % liegt.

15

20

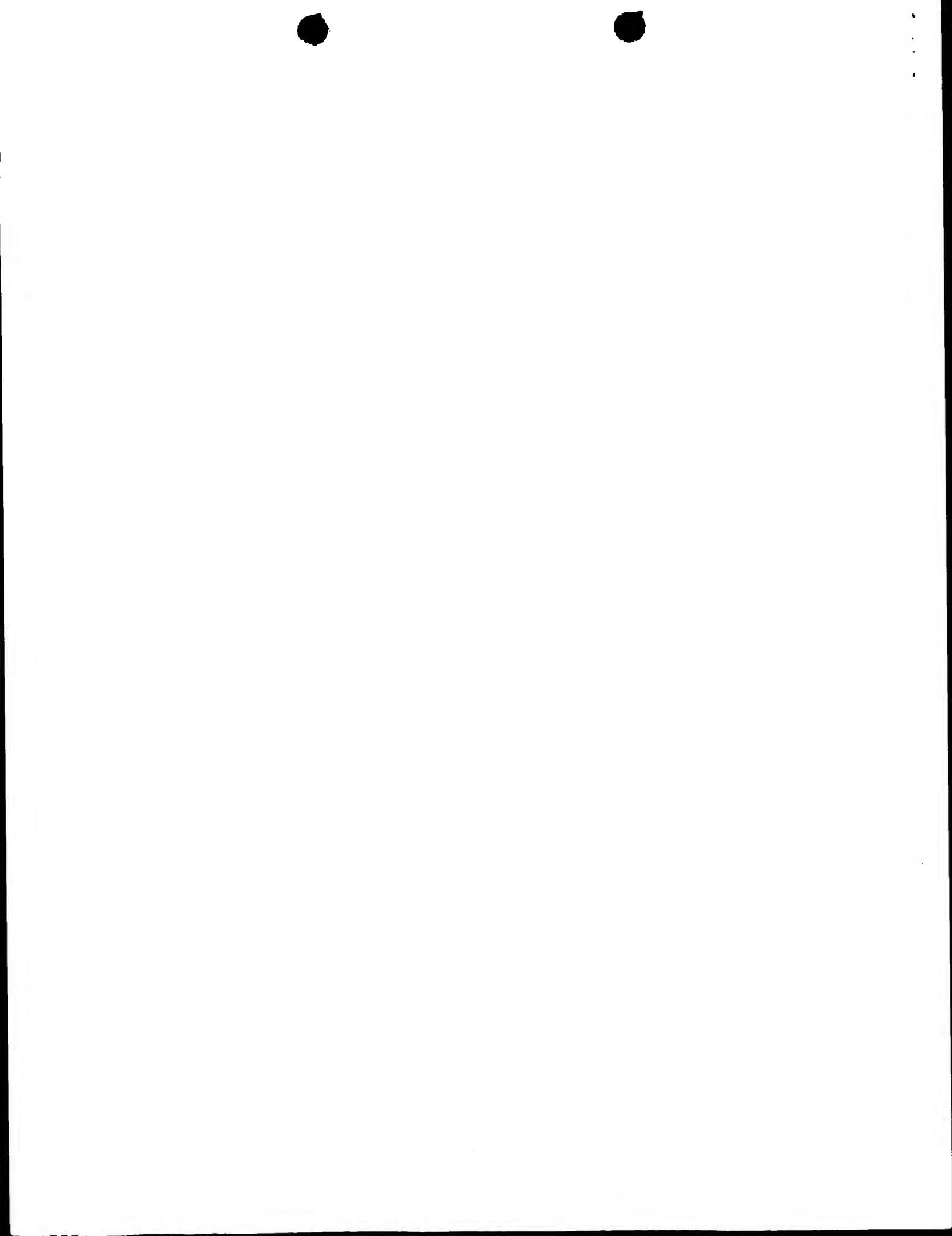
25

30

35

40

45



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No
PCT/EP 00/00306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C227/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 22 61 462 B (GÖDECKE AG, BERLIN) 25 April 1974 (1974-04-25) column 3 -column 4; example 1	1
A	GB 1 226 318 A (NOVACK R M) 24 March 1971 (1971-03-24) examples 1-9	1
A	DE 17 68 704 B (GÖDECKE AG, BERLIN) 11 November 1971 (1971-11-11) column 3 -column 4; example 1	1

Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "8." document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 April 2000

Date of mailing of the international search report

27/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No

PCT/EP 00/00306

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 2261462	B	25-04-1974	NONE		
GB 1226318	A	24-03-1971	BE	740072 A	10-04-1970
			CH	514545 A	31-10-1971
			CH	520655 A	31-03-1972
			DK	259675 A	15-09-1975
			DK	141963 B	28-07-1980
			ES	372773 A	16-11-1971
			ES	397794 A	16-05-1974
			FR	2039228 A	15-01-1971
			JP	49048426 B	21-12-1974
			NL	6915970 A	20-10-1970
			NL	7306937 A, B	25-07-1973
			NO	128654 B	27-12-1973
			NO	128655 B	27-12-1973
			SE	375764 B	28-04-1975
			SE	365793 B	01-04-1974
			US	3679732 A	25-07-1972
DE 1768704	B	11-11-1971	BE	732713 A	10-11-1969
			CA	935160 A	09-10-1973
			CH	520654 A	31-03-1972
			DK	360375 A, B,	08-08-1975
			FR	2008082 A	16-01-1970
			GB	1216152 A	16-12-1970
			JP	50011907 B	07-05-1975
			NL	6907094 A	11-11-1969
			NO	127004 B	24-04-1973
			SE	360070 B	17-09-1973